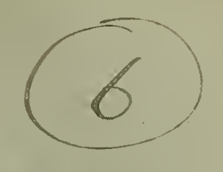


Ueber Beziehungen

der

pharmakodynamischen Therapie

zu anderen Wissenschaften im 19. Jahrhundert.

Vortrag,

gehalten in der Sektion für Therapie und Pharmakologie auf dem International Congress of Arts and Science zu St. Louis, 24. September 1904

von

Oscar Liebreich,

Dr. med. und Professor der Pharmakologie an der Universität Berlin.

Berlin 1905.

Verlag von August Hirschwald.

NW. Unter den Linden 68.



Ueber Beziehungen

der

pharmakodynamischen Therapie

zu anderen Wissenschaften im 19. Jahrhundert.

Vortrag,

gehalten in der Sektion für Therapie und Pharmakologie auf dem International Congress of Arts and Science zu St. Louis, 24. September 1904

von

Oscar Liebreich,

Dr. med. und Professor der Pharmakologie an der Universität Berlin.

Berlin 1905.

Verlag von August Hirschwald.

NW. Unter den Linden 68.

Jeder politische Historiker wird am liebsten die Entwicklung eines Geschichtsabschnittes von ganz bestimmten historischen Momenten an verfolgen. Die Einteilung nach Daten des Kalenders kann für ihn nicht die Bedeutung haben, wie eine historische Darlegung, in der markante Ereignisse als Basis einer neuen Entwicklung dienen.

Was für die politische Entwicklung gilt, trifft auch für die Behandlung jeder Disziplin der Naturwissenschaften und der Medizin zu. Das neue Jahr eines Jahrhunderts, welches die Menschen mit frohem Bewusstsein und neuen Hoffnungen erfüllt, hat daher nicht den gleichen Reiz für den Forscher, und doch ist es erforderlich, um einen Gesamtüberblick der Entwicklung der verschiedenen Disziplinen zu erreichen, der Idee Rechnung zu tragen, von einem bestimmten Zeitpunkt ab gemeinsam alle ihre Entwicklungsphasen zu betrachten, und so soll auch das Studium der Geschichte der Therapie sich dieser Aufgabe unterordnen.

Wurde auch die Entwicklung des 19. Jahrhunderts oft von schweren politischen Wolken bedroht, so sehen

wir doch häufig genug die Sonne fortschreitender Entwicklung der Wissenschaften durchleuchten, die gerade in diesem Jahrhundert bei allen Nationen eine Fruchtbarkeit der Kultur hervorgerufen hat, wie es sich kaum in einer anderen hundertjährigen Periode zeigte. Mehr, wie irgend ein anderes Jahrhundert zeichnet sich das verflossene durch die Anhäufung neu aufgefundenen Materials naturwissenschaftlicher Erkenntnis aus, sowie durch den Ausbau der Ideen grosser Forscher der vorangegangenen Jahrhunderte.

Es ist das Zeitalter des grössten Fortschrittes in den Naturwissenschaften. Die sich auftürmenden neuen Erfahrungen in der Medizin haben bei manchen Menschen fast das Gefühl der Bewunderung für die neuen Ereignisse vermindert oder gar erstickt.

Die von allen Seiten neu entgegentretenden Erfahrungen und Erscheinungen übertreffen auch die kühnsten Träume, von denen frühere Jahrhunderte als Curiosa eines phantasiereichen Gehirnes berichten. Die Fülle des Materials ist es, die zur Bewunderung hinreisst und dem staunenden Auge es nicht vergönnt, bei einem Ereignisse lange zu verweilen, denn neue Eindrücke blenden das bereits Geschehene ab.

Das 19. Jahrhundert hat die Menschheit verwöhnt, die Ansprüche für Neuzuerreichendes wachsen und mit ihnen die Ungeduld, Neues zu erfahren. In diesem Rausche geht die mühsame Arbeit des Einzelnen oft dabei scheinbar verloren, aber der wahre Gelehrte wird

von dem befriedigenden Bewusstsein getragen, dass nur aus der Mosaik der einzelnen Bausteine die gewaltigen Bauten zutage treten. Freilich richtet sich häufig die Menschheit in einem neuen Gebäude ein, ohne die Arbeit des Baumeisters und sein Material zu bewundern.

Auch ist die Fähigkeit, die Natur und das, was wir durch mühsame Experimente zur weiteren Kenntnis der Schöpfung beitragen, zu geniessen, wie es scheint, dem Menschen nicht natürlich gegeben. Erst Erziehung und Bildung verschaffen den Genuss des Bestehenden und Entstehenden. Grosse Naturereignisse können freilich jeden vorübergehend zur Bewunderung hinreissen, aber das Harmonische in der Natur zu beachten und in sich als Bildungsmoment aufzunehmen, wird erst durch Erziehung erworben. So ist es in der Anerkennung der Kunst und noch viel schwieriger in der Wissenschaft. Da die grosse Menge ohne Erziehung an den bedeutenden Erscheinungen oft gleichgültig vorüberzugehen geneigt ist, hat das 19. Jahrhundert es nicht an Bemühung fehlen lassen, über alles Neue die Menschheit zu belehren, sie zu bilden und so Freunde der fortschreitenden Kultur zu werben.

Die Therapie, und wir sprechen hier wesentlich von der pharmakodynamischen Therapie, d. h. von einer solchen, welche nicht durch mechanische Eingriffe, sondern durch chemisch-physikalische Vorgänge bedingt wird, konnte sich auf verschiedene Weise entwickeln.

Neue Erkenntnisse von den Lebensbedingungen des

Organismus rufen recht häufig eigenartige Entdeckungen in der Therapie hervor.

So ist auch die Physiologie, besonders die Funktionslehre einzelner Organe von dem grössten Nutzen für die Entwicklung der Therapie.

Ein schlagendes Beispiel liefert die Digitalis. Ursprünglich war der Gebrauch dieser Pflanze lediglich ein Volksmittel, welches sich, wie viele aus dem Volksgebrauche herstammenden Substanzen, bei manchen Erkrankungen nützlich erwies, bei anderen natürlich vollkommen versagte. Selbst als William Withering 1785 eine genauere Prüfung der Digitalis eintreten liess, wurde sie zwar gegen Phthisis, Hydrops und Skrofulose benutzt und die Puls verlangsamende Wirkung allerdings auch schon beobachtet, aber therapeutisch nicht verwertet. Wie wenig diese rein klinischen Untersuchungen als beweisend anerkannt wurden, zeigt sich in dem Wechsel der Aufnahme der Digitalis in die Londoner Pharmakopoe. Im Jahre 1721 wurde sie aufgenommen, 1746 wieder verworfen und 1878 erst wieder rehabilitiert.

Nun wurde im Jahre 1846 von Weber die überraschende Entdeckung gemacht, dass der Vagus für die Herzaktion ein Hemmungsnerv sei, d. h. bei seiner Reizung die Pulsation sich verlangsamte und bei der Durchschneidung die Herzaktion aufs äusserste beschleunigt wurde. Dieser so massgebende Versuch diente als Grundlage für die klinischen Untersuchungen Traubes und er konnte nachweisen, dass je nach der Grösse der Dosis die

Wirkung der Digitalis auf das Herz der Reizung und der Durchschneidung des N. vagus entspreche. Diese Tatsache ist klinisch bei Herzkrankheit, Arteriosklerose, Hydrops benutzt worden und zwar nunmehr auf einer sichergestellten Basis, sodass die Digitalis aus der früheren Unsicherheit heraus unter die ganz sicher und bestimmt wirkenden Heilmittel registriert werden konnte. Und man kann es mit Bestimmtheit aussprechen, dass sie aus dem Arzneischatz, wenigstens der Unsicherheit der Wirkung wegen, nicht mehr verschwinden dürfte.[1])

Derartige Untersuchungen sind nun mit einer Reihe von anderen Präparaten und in erweitertem Masse vorgenommen worden, wie z. B. die klinischen Untersuchungen von Sir Lauder Brunton über die Casca (Erythophleum), und von Fraser über Strophantus hispidus, welche Pflanze der Digitalis ähnlich, aber durch ihr abweichendes Verhalten dem vasomotorischen System gegenüber, also doch andersartig wirkend, ebenfalls schnellen Eingang in die Therapie fand. In ähnlicher Weise zeigte sich, dass Atropin, durch die Erkennung seiner physiologischen Wirkungen auf die Iris, auf die glatte Muskulatur und die Drüsensekretion uns eine genaue Anzeige darbietet, in welcher Weise dieses Mittel bei Krankheiten zu verwerten ist.

Hier bietet sich eine Fundgrube neuer Beobachtungen. Oft werden Funktionen des Organismus isoliert beein-

---

[1]) Liebreich, O., Encyklopädie der Therapie, 1898, enthält die wesentlichen Citate.

flusst, wie man es kaum für möglich gehalten hätte, z. B. durch das Yohimbin Spiegels (1896).

Diese physiologische Methode ist auf alle chemischen Körper anwendbar, und der Fortschritt in der Erkennung der Heilwirkung hängt lediglich von dem Fortschritte der experimentellen Physiologie ab.

Die physiologische Tätigkeit bewegt sich jedoch nicht immer in normalen Bahnen, denn sie kann pathologisch werden. Bereits in der Mitte des 18. Jahrhunderts wurde von verschiedenen Gelehrten darauf hingewiesen, und kurz vor Beginn des 19. Jahrhunderts (1799) betonte dies A. Fr. Hecker in seiner „Physiologia Pathologica“ d. h. in der Lehre der Mischung und der Verrichtungen des menschlichen Körpers und seiner Teile in widernatürlichem Zustande.

Wie verschiedenartig die physiologisch wirkenden Körper betrachtet werden können, lässt sich am besten am Blut erkennen. Aber auch hier zeigt sich, dass erst nach Erkenntnis seiner physiologischen Eigenschaft eine rationelle Therapie im 19. Jahrhundert möglich wurde. Berzelius war es, der zuerst das Eisen im Blute erkannte. Erst viel später erfolgte die Entdeckung des eisenhaltigen Blutfarbstoffes, des Hämoglobins. 1854 erklärte zwar Wöhler noch, dass in den Blutkörperchen Globulin und Hämatin gesondert enthalten sei. Funke (1852) und Lehmann (1853) hatten aber schon festgestellt, dass der Blutfarbstoff, das Hämoglobin, ein einheitlicher, kristallisabler Körper sei, welcher den Sauerstoff auf-

zunehmen und abzugeben imstande ist, eine Eigenschaft, die bei sonstigen organischen Kristallen bisher nicht beobachtet worden ist, Das Hämoglobin ist gewissermassen die Quintessenz der respiratorischen Tätigkeit. Diese Funktion kann durch das Einatmen von Kohlenoxyd, das eine feste Bindung mit dem Blutfarbstoff eingeht, vernichtet werden, so dass seine respiratorische Funktion aufgehoben wird. Es stellt daher ein solches Blut eine Lebensgefahr dar, die durch Arzneien nicht beseitigt werden kann, wir sind aber in der Lage, nach dieser Erkennung der respiratorischen Funktion des Blutes, durch Ablassen des vergifteten Blutes und durch Transfusion neuen Blutes die Lebensgefahr in den meisten Fällen zu beseitigen.

Die grösste Hoffnung für den weiteren Ausbau der Therapie wird dadurch erweckt, dass manche Substanzen im Stande sind, den pathologisch-physiologischen Vorgang in einen normalen überzuführen, Hier sind es die Antipyretica, welche in schlagendster Weise die Temperaturerhöhung des Körpers, also eine Funktion des Fiebers, auf die Norm zurückführen können.

Die soeben besprochenen Mittel haben, obgleich nur symptomatische Mittel, doch eine grosse Bedeutung für die Therapie. Allerdings sind sie keineswegs solche, welche die Krankheitsursache beseitigen, sondern sie können nur schädliche Symptome einer Krankheit mildern oder aufheben. Für den Arzt ist aber gerade diese Eigenschaft der Heilmittel in einer überwiegend grossen Zahl von Fällen von einschneidender Bedeutung.

Die Krankheitsursache kann durch die Selbstheilung der Organismen verschwinden, wenn die Symptome beseitigt werden, die, liesse man ihnen freien Lauf, unfehlbar den Patienten zum Tode führen würden. Ja, man kann sagen, dass es überhaupt eine grosse Aufgabe der Therapie ist, symptomatisch zu behandeln, denn man soll auch die Leiden der Menschen mildern, und der grosse Effekt dieser Behandlungsmethode tritt dann besonders zu Tage, wenn die Krankheitsursache nicht von selber verschwindet noch durch irgend ein Arzneimittel zu vernichten ist. Am besten lässt sich dies bei der Behandlung der Vergiftungen zeigen. Wenn z. B. durch Zufall oder sonstwie tödliche Dosen von Strychnin in den Organismus hineingelangen, so gehen die Individuen an den Symptomen der Erstickung, bewirkt durch die krampfhafte Kontraktion der Respirationsmuskeln, zu Grunde. Da man in der Lage ist, diese krampfhafte Kontraktion durch Chloroform, Chloralhydrat und auch noch durch andere Mittel zu beseitigen, so kann man dem Organismus Zeit lassen, das Strychnin als Krankheitsursache auszuscheiden. Mit der Ausscheidung verschwinden auch die krankhaften Erscheinungen und wird so eine vollständige Herstellung eintreten. Häufig mögen, was bis jetzt nicht bekannt ist, rein symptomatische Mittel auch die Krankheitsursache treffen.

Für den pharmakodynamischen Fortschritt war die Entwicklung der chemischen Erfahrungen schon in früherer Zeit von grosser Bedeutung gewesen. Para-

celsus und seine Anhänger machten sich die chemischen Kenntnisse der damaligen Zeit zunutze. Die sich entwickelnde iatrochemische Schule musstc aber an der Mangelhaftigkeit der chemischen Kenntnisse, abgesehen von vielfachen Enttäuschungen und Uebertreibungen. zugrunde gehen, und es blieb nur übrig, dass man die grösste Hoffnung auf die weitere Entwicklung der Chemie setzte, um neue Resultate der Therapie zugänglich zu machen.

Im Anfang des 19. Jahrhunderts befindet sich die Chemie, obgleich in vollkommen wissenschaftlichem Fahrwasser, doch noch in einem Zustande, der für die medizinische Wissenschaft wenig Nutzbares bot. Zwar war schon die für den stofflichen Umsatz im Organismus grosse Entdeckung Lavoisiers bekannt, dass der Sauerstoff der Luft der Verbrennung diene und durch Einatmen in dem Organismus einen gleichartigen Zweck erfülle. Es musste den Aerzten zwar dies eine ganz neue Anschauungsweise von den Vorgängen des Lebens geben, aber für eine diese Tatsache benutzende experimentelle Tätigkeit war die Zeit noch nicht gekommen.

Auch waren schon zahlreiche Elemente bekannt, und zwar 30, nämlich:

1. Wasserstoff
2. Sauerstoff
3. Kohlenstoff
4. Schwefel
5. Phosphor
6. Chlor
7. Fluor
8. Bor
9. Antimon
10. Silber
11. Arsen
12. Wismuth
13. Kobalt
14. Kupfer
15. Zinn
16. Eisen
17. Mangan
18. Quecksilber
19. Molybdän
20. Nickel
21. Gold

22. Platin	25. Zink	28. Chrom
23. Blei	26. Uran	29. Tellur
24. Wolfram	27. Titan	30. Stickstoff,

während am Ende des Jahrhunderts 76 Elemente mit Sicherheit konstatiert werden konnten. Eine Reihe dieser Elemente wurde im reinen Zustande oder in ihren Verbindungen für die Therapie benutzt, ohne dass man ihrer Anwendung eine rationelle theoretische Voraussetzung zugrunde legen konnte, wle z. B. beim Eisen und seinen Präparaten, dessen Anwendung sich bis ins Sagenhafte erstreckt. Andererseits waren darunter allerdings Elemente, wie das Antimon, welches erst im Mittelalter zur Anwendung gelangte und weniger als Beweis für die therapeutische Kraft dieses Metalloides angeführt werden kann, als für die Zopfigkeit der damaligen französischen Fakultät, die jede „Droge“ gegenüber dem Aderlass perhorrescierte. Die Wut doktrinärer Aerzte lässt sich an den Worten des Bannstrahles gegen Turpeth erkennen.[1])

Andererseits setzte die Therapie grosse Hoffnung auf die Isolierung von Substanzen aus wirksamen Arzneipflanzen, deren Auffindung den Beginn des Jahrhunderts auszeichnen.

Es begann diese Aera mit der Erkennung der Bedeutung des Morphiums durch Sertürner im Jahre 1804. Es folgte dann Nikotin von Vauquelin 1809, das Chinin

---

1) Siehe O. Liebreich, Die historische Entwicklung der Heilmittellehre, Rede, Berlin 1887.

1811 und das Cinchonin 1820. Dann die Entdeckung des Strychnins 1818. Jedenfalls war hierdurch die Methode gegeben, aus den häufig mit nutzlosem Material beladenen Extrakten die hauptwirkende Substanz der Therapie zugänglich zu machen. Von dieser Zeit an ist der Nutzen der präparativen Chemie allgemein anerkannt worden, obgleich man dabei übersah und heute auch noch übersieht, dass mit der Auffindung einer oder mehrerer wirksamen Substanzen der Pflanze die Kenntnis ihrer vollen Wirksamkeit häufig nicht erschöpft ist.

Das Problem, die Wirkungsart eines Heilmittels in erschöpfender Weise zu erklären, ist ein ungemein schwieriges und bis jetzt, vollständig noch garnicht, in den seltensten Fällen nur annähernd gelöst.

Es genügt nicht, die chemische Darstellung oder die chemische Konstitution der angewandten Substanz zu kennen, sondern es muss der Chemismus des Organismus in seinen feinsten Veränderungen erkannt werden.

Nach aussen hin ist es nur die tote Substanz, die wir zu berücksichtigen haben, im Organismus dagegen ist es nicht nur die Substanz, deren Eigenschaften wir zu erforschen haben, sondern es gesellt sich hierzu die Eigenart ihrer Umsetzung und die Art des chemischen oder physikalischen Eingriffes auf die Elementarbestandteile, die zur Erkennung gebracht werden muss. Die Lehre von der Umsetzung des Stoffes kann nur dann für die Therapie von entscheidendem Einflusse sein, wenn

nicht bloss die Eigenschaften des angewandten Mittels, sondern die chemischen Eigenschaften des Organismus in so weit bekannt sind, dass man die gegenseitige Wirkung beurteilen kann. Aus diesem Grunde ist natürlich die chemische Erkennung des menschlichen Organismus von der grössten Bedeutung. Gerade ein Jahr vor Beginn des 19. Jahrhunderts wurde in dem menschlichen Organismus der in schönen Kristallen auftretende Harnstoff von Fourquoy und Vauquelin entdeckt. Allerdings erschien diese Tatsache nicht so wunderbar, da man auch aus der Pflanze kristallisierende Körper gewonnen hatte; aber die Idee war noch im Anfange des Jahrhunderts fest in der Seele der Forscher eingewurzelt, dass diese Körper nur als Produkte der Lebenskraft auftreten könnten. Sie stellte sich den Geistern der damaligen Zeit als eine ganz besondere Kraft dar, welche unabhängig von den Gesetzen der Physik und Chemie ihre eigene Produktionsbasis im Organismus habe. Es gibt keine Entdeckung, welche so häufig für die Medizin und die anderen biologischen Wissenschaften zitiert worden ist, als die Beobachtung des Chemikers Wöhler, welcher 1828 aus einem ausserhalb des Organismus gewonnenen Material, nämlich dem Ammoniumcyanat, durch Umlagerung den Harnstoff entstehen sah. Wenn man aber diese schöne Entdeckung, welche die Anhänger der Lebenskraft vollständig an die Wand drückte, richtig betrachtet, so könnte man heute noch vielleicht aus dieser Entdeckung allein eine Verteidigung der

Lebenskraft als etwas ausserhalb der naturwissenschaftlichen Gesetze stehenden unternehmen, denn sowohl die Wöhlersche Synthese, als die Entstehungsweise des Harnstoffs aus Chorkohlenoxyd und Ammoniak oder Kohlenäther und Ammoniak, aus Cyanamid durch Hydration, ferner aus Ammoniumkarbonat, sowie aus Leucin und anderen Stoffen des Organismus geben über die Bildung des Harnstoffs im Organismus keinen direkten Aufschluss. Das synthetische Produkt ist identisch mit dem Produkt des Organismus, aber die Synthese oder vielmehr die Bildung des Harnstoffs folgt Gesetzen, welche in aller Schärfe in ihrer Eigenartigkeit auch heutzutage noch nicht erkannt sind. So geht es auch mit einer Reihe von anderen Stoffen, welche den Tieren und den Pflanzen entstammen.

Die chemische Konstitution wird freilich immer genauer bestimmt, die Bildungsweise der Substanzen im Organismus bleibt uns bis jetzt jedoch verborgen. In populärer Weise findet sich häufig der Ausdruck für diese Tatsache darin, dass man schlechtweg die Vorgänge des Organismus nicht mit einem Reagensglas-Versuche des Chemikers vergleichen soll, und es unterliegt, wie erwähnt, gar keinem Zweifel, dass innerhalb des Organismus sich Umsetzungen vollziehen, für welche die ausserhalb des Organismus bewirkte Synthese keine Erklärung gab. Man könnte einen Augenblick denken, dass bei dieser etwas ablehnenden Haltung gegenüber den Schlussfolgerungen aus dem Wöhlerschen Versuche,

der Vortragende sich der Anschauung der ausserhalb des Gesetzes der naturwissenschaftlichen Disziplin stehenden Tätigkeit des Organismus in Form der Lebenskraft zuneige, aber dem ist nicht so. Wenn bei synthetischen Versuchen andere Mittel zur Anwendung gelangen, als in dem Organismus zur Verfügung stehen, so ist man doch durch die Möglichkeit der Synthese zu der Annahme berechtigt, dass auch die Vorgänge des Organismus rein physikalischen und chemischen Gesetzen folgen, dass hier nun noch andere bei den Reagenzglas-Versuchen leider nicht beobachtete Faktoren eine Rolle spielen.

Hier greift nun für eine neue Anschauung über die Beschaffenheit des tierischen Organismus die grossartige Entdeckung der tierischen Zelle durch Schwann ein. Durch sie wurde die anatomische Auffassung des Organismus auf eine ganz andere Basis gestellt. Da die menschlichen Gewebe aus Zellen bestehen, und die Entwicklung und Existenz des Individuums durch Zellentätigkeit bedingt wird, so muss auch der eigentlich chemische Teil der menschlichen Existenz sich gerade in so vielen Zellen abspielen, wie sie das Individuum besitzt. Das, was wir im chemischen Sinne als Reaktion bezeichnen, muss, sofern wir von dem Chemismus des Digestionstraktus absehen, in kleinen für sich gesonderten Räumen verlaufen, also in Formen, wie sie der Chemiker niemals zu seinen Versuchen benutzt. Dem Chemiker liegt es fern, für die so sehr kleinen Räume der Reaktion etwas

anderes anzunehmen, als für die Gefässe, in denen er seine Operationen vornimmt. Für den Biologen wird es die Aufgabe sein, zu betrachten, ob diese chemische Aktion in den Zellen durch die Begrenztheit des Raumes eine Modifikation erleidet.

Der Vortragende konnte durch seine Untersuchungen über den „toten Raum bei chemischen Reaktionen ausserhalb des Organismus“ nachweisen, dass hier mächtige Reibungserscheinungen eintreten. Nicht bei allen Reaktionen lässt sich dies in voller Schärfe experimentell prüfen, aber bei einigen konnte nachgewiesen werden, dass, wenn man den Flüssigkeitsraum vermindert, die Reaktionen gegenüber dem Eintritt in grösseren Räumen behindert, wenn nicht ganz aufgehoben werden. Man könnte hiergegen einwenden, dass es sich bei diesen Versuchen meistens um starre Wände gehandelt habe, aber es hat sich gezeigt, dass da, wo die Flüssigkeitsbegrenzung nur durch eine gespannte Oberfläche gegeben wird, dieselbe Erscheinung zu bemerken ist, denn die gespannte Oberfläche verhält sich der Flüssigkeit gegenüber wie eine feste elastische Membran, also ähnlich, wie es bei manchen Zellen der Fall ist. Es ergab sich, dass überall da, wo die Flüssigkeitsreibung eine grössere wird, auch die chemische Reaktion eine Behinderung zeigt. Diese Bewegungsbehinderung der Reaktionen in kleinen Räumen, und zwar für verschiedene Reaktionen verschiedenartig, lässt natürlich die Schlussfolgerung zu, dass gegenüber grossen Räumen, in kleinen überhaupt

vollkommen andere Reaktionen resultieren werden. Natürlich kann diese naturwissenschaftliche Beobachtung nur als ein Anfang für die Beweise dienen, dass der Chemismus in den Zellen andersartig verläuft, als in einem Reagenzglas-Versuche. Wir sehen, dass auch hier der Annahme der Lebenskraft der Einwand entzogen ist, welchen ich ihnen selber als möglich angedeutet habe.

Für die Medikamente und die Aufnahme der Stoffe, welche zur Therapie dienen, spielen diese chemischen Vorgänge wahrscheinlich eine grosse Rolle, denn wir beobachten, dass Reaktionen, die ausserhalb des Organismus eintreten, sich nicht innerhalb des Körpers vollziehen und andersartige Verbindungen entstehen, welche ausserhalb schwierig zu erreichen sind. Vielleicht gehört hierher als Beispiel die Leichtigkeit der Zerlegung des Kochsalzes in Salzsäure und Alkali. Ferner möchte ich Sie daran erinnern, dass z. B. bei toxikologischen Vorgängen, bei der Vergiftung mit Karbolsäure, man garnicht in der Lage war vorauszusehen, dass die Schwefelsäure des Organismus mit der Karbolsäure eine Aetherschwefelsäure bildet, die als nicht giftig die Wirkung der Karbolsäure aufhebt.

Von dieser Betrachtung aus ist es auch nicht mehr wunderbar, dass eine Reihe von Stoffen, welche selbst in grösster Verdünnung bakterientötend wirken, im Organismus aufgenommen, keine Spur von desinfizierender Kraft entfalten, wie z. B. die Phenole selber und Sublimat beim Milzbrand.

Das einfachste Beispiel, dass die Auffindung der Krankheitsursache für die Therapie durchaus noch nicht ausschlaggebend ist, zeigt uns die Entwicklung der Trichine. Es ist beschämend zugestehen zu müssen, dass wir diesem Feinde gegenüber vollkommen machtlos sind. Schon die Muttertrichine, welche sich beim Genusse trichinösen Fleisches im Darm entwickelt, kann nicht durch irgend eins der bekannten Wurmmittel unwirksam gemacht werden, und wir sind nicht einmal im Stande durch Purgantien diese Muttertrichine zu entfernen. Unwiderruflich wandert die junge Brut in die Muskulatur ein, um den Organismus zu vernichten oder durch Einkapselung als Dauergast im Menschen oder Tiere zu verbleiben. Selbst bei diesem Prozess der Verkalkung der Trichine sind wir ohne jeden Einfluss. Das 19. Jahrhundert zeichnete sich durch Auffindung der Schädlichkeiten, welche eine Krankheit hervorrufen, aus. Es wird aber hierdurch nicht das Mittel an die Hand gegeben zu „heilen“. Da nun jedoch die Geschichte der Therapie zeigt, dass bei schwerwiegenden Erkrankungen, wie Lues, Malaria, die Heilmittel viel früher gefunden wurden, als man die Krankheitsursache erkannt hatte, so wird man ganz unabhängig von den Krankheitsursachen nach Heilmitteln forschen müssen, Bis jetzt ist die Erkennung der Schädlichkeiten wichtiger für die Verhütung, als für die Heilung gewesen.

Andrerseits sind Mittel, wie das Jodoform, vollständig wirkungslos auf Bakterien ausserhalb des Orga-

nismus, während nach Aufnahme dieser Substanz in die Zellen eine energische Kraft auf fremde Eindringlinge ausgeübt wird. Wie bei allen Beobachtungen muss man sich hüten, die Konsequenz zu weit zu ziehen, denn eine ausserhalb des Organismus sich vollziehende chemische Reaktion kann auch gelegentlich innerhalb eintreten, wie dies bei der Behandlung der Bleivergiftung der Fall ist. Die Therapie hat hier durch Melsens einen grossen Triumph gefeiert, denn das bei dieser Krankheit verabreichte Jod des Jodkaliums verbindet sich mit dem Blei, welches an den Eiweissmolekülen gebunden war, zu Jodblei und kann nunmehr durch die alkalischen Säfte des Organismus gelöst, den Körper verlassen und so eine Heilung hervorrufen.

Man könnte übrigens sagen, dass bei vielen wirksamen Substanzen ganz eigenartige chemische Vorgänge stattfinden, wie es z. B. auch die Phosphorvergiftung zeigt. Dieses zur Resorption gelangte, so leicht oxydable Element wird von dem Sauerstoff der Zellen nicht schnell genug oxydiert, bei Gegenwart von Terpentinöl findet aber eine Uebertragung des Sauerstoffes statt, der Phosphor oxydiert sich schneller, verbindet sich mit dem Terpentinöl, und wie angenommen werden muss, zu der dem Organismus unschädlichen terpentin-phosphorigen Säure, und so kann der Organismus durch Einnehmen von Terpentinöl die Krankheitsursache überwinden.

Leider besitzen wir für manche andere in die Zellen

aufgenommenen toxischen Krankheitsursachen kein ähnliches Hülfsmittel.

Da es erforderlich ist, für den Fortschritt der Therapie die chemische und physikalische Eigenschaft des Körpers in Betracht zu ziehen, so ist hierbei die Therapie natürlich von den Fortschritten der Chemie abhängig. Wenn die präparative Chemie, wie bereits gezeigt ist, zum Nutzen der Medizin verwertet werden konnte, so sind die Resultate der theoretischen Chemie zunächst nicht von so einschneidender Bedeutung für die Therapie geworden. Die erste Hälfte des 19. Jahrhunders beschäftigt die hervorragenden Chemiker mit den Gesetzen der Materie, unabhängig von biologischen Vorgängen. Die verschiedenen chemischen und physikalischen Theorien folgen aufeinander. Wenn man geneigt ist, einen Abschluss solcher Anschauungen anzunehmen, so liesse es sich präzisieren, dass mit Dumas, Gerhards, Williamsons und Kekulés Theorien, die sich bis zu van t'Hoffs Stereochemie entwickelt haben, und mit physikalisch-chemischen Forschungen ein solcher gegeben war. Diese ausserhalb des biologischen Rahmens gewonnenen Erfahrungen wurden aber für die Medizin erst dann von grossem Einfluss, als sich die medizinische Chemie, von Chemikern und Aerzten begünstigt, zu entwickeln begann.

Im Anfange des Jahrhunderts waren die theoretischen Anschauungen über die Heilmittel zum Teil durch naturphilosophische Anschauungen zurückgedrängt, andererseits durch die Misserfolge, welche früher die iatro-

chemische und physikalisch-chemische Schule der Aerzte erfahren hatte. Man verliess sich für den Fortschritt der Anwendung der therapeutischen Mittel auf den reinen Empirismus und gab sich der Anschauung hin, es dürfte in der Medizin so gehen, wie es bei den Nahrungsmitteln der Fall war, denn Kaffee, Tee, Chokolade, Kartoffeln usw. waren der Menschheit nicht durch die theoretische Begründung, sondern einfach durch Empirie dargeboten worden. Um so mehr konnte man sich hierauf stützen, als auch grosse Heilmittel, wie Chinin, Arsenik und Balsamum peruvianum, welch letzterer eine dem Aussatze ähnliche Infektionskrankheit in ihren schrecklichen Formen fast zum Verschwinden gebracht hat, rein durch Empirie und nicht als Folge naturwissenschaftlicher Untersuchungen der Menschheit zugänglich wurden. Die schöpferischen Ideen eines Paracelsus waren vergessen. Auch die Bäderbehandlung war ursprünglich nur auf die Empirie gestützt, aber auch sie wird neuerdings durch die physikalischen Forschungen von Winternitz u. A. und durch die Heranziehung der physikalischen Chemie aut die Höhe einer wissenschaftlichen Disziplin gebracht.

Die Fortschritte in der Erkennung organischer Substanzen boten Gelegenheit, chemische und medizinische Forschungen, besonders auf dem Gebiete der Therapie, zu vereinigen.

Seinerseits konnte der Vortragende die Freude erleben, dass mit dem Hineingreifen in das Gebiet der organischen Chemie vom medizinischen Gesichtspunkte

aus eine Anregung gegeben ist, welche trotz mancher entgegentretender Anschauungen nicht wieder aus dem Kreise der Forschungen verschwinden dürfte, um so mehr, als auch von chemischer Seite durch A.W. von Hofmann die Richtigkeit dieser Anschauung anerkannt wurde.

Das Chloral, obgleich früher nur zu den chemischen Seltenheiten gehörig, weil die Liebigsche Darstellung keine Mittel in die Hand gab, ausreichende Quantitäten für die experimentelle medizinische Untersuchung zu gewinnen, könnte als gutes Beispiel dienen. Bekannt war der Körper in seiner chemischen Qualität schon im Jahre 1832. Die ihm innewohnende Eigenschaft für die Therapie wurde zuerst im Jahre 1868 aufgedeckt, und gerade in Amerika haben ja meine Untersuchungen mehr als in irgend einem anderen Lande die vollste Anerkennung gefunden. Es lag der Anwendung des Chloralhydrats die Idee zugrunde, dass bei seiner Aufnahme in das Blut eine Abspaltung von Chloroform stattfindet, wie dies ausserhalb des Organismus durch alle Alkalien geschieht. Ueber diesen Punkt ist viel gestritten worden. Es unterliegt allerdings keinem Zweifel, dass da, wo das Chloral nicht schlafbringend gewirkt hat, im Harn eine von dem Chloral abzuleitende Urochloralsäure sich reichlich findet. Es ist auch kein Zweifel, dass kleine Quantitäten Urochloralsäure sich stets im Urin nach Chloralanwendung vorfinden. Aber ebenso sicher ist es, dass die Hauptwirkung der Entwicklung des Chloroforms zukommt. Nur wer diese Grundsätze benutzt,

wird, wie es die klinische Erfahrung zeigt, das Chloral in seiner vollen Entfaltung der Wirkung beobachten können. So wies bald nach dem Bekanntwerden der Wirkung der Glasgower Kliniker Russel nach, dass bei den Erregungszuständen des Typhus infolge der starken Vermehrung der Alkaleszenz der Gewebe kleine Dosen Chloralhydrats durch Zerlegung denselben Effekt hervorrufen, wie es bei ähnlichen Zuständen anderer Erkrankungen nur grosse Dosen tun. Bei der Gicht dagegen tritt der entgegengesetzte Fall ein. Grössere Dosen selbst zeigen nicht die gewünschte Wirkung, da es für die Zerlegung an Alkali mangelt.

Aber wir können nicht alle organischen Körper von dem Gesichtspunkte der Zerlegung aus beurteilen, Viele Körper nehmen noch Substanzen aus dem Organismus auf und seit der Entdeckung, dass die Benzoësäure in Hippursäure, die Salicylsäure in Salicylursäure übergeht, ist andererseits festgestellt worden, dass bei einer Reihe von Heilmitteln das Entgegengesetzte der Abspaltung stattfindet. Uebrigens erscheint es nicht ausgeschlossen, dass manche Körper sich mit den im Organismus gebildeten Krankheitsprodukten paaren. Diese Hypothese kann dadurch gestützt werden, dass der Organismus selber eine Säure wie die Glykuronsäure, bildet, welche dem Organismus fremde Substanzen, wie Kampher, Phenol etc. als gepaarte Verbindungen ausführt.

Die Fortschritte der Chemie haben es der Medizin

ermöglicht, einige neue Körper auf Grund ihrer Konstitution mit bestehenden Heilmitteln, deren Konstitution ebenfalls bekannt ist, in Beziehung zu bringen, wie es Gaetano Vinci bei dem nach Analogie der Cocain-Konstitution hergestellten Eucain gezeigt hat, einem Mittel, das in der Tat wegen seiner geringen Giftigkeit das Cocain zu ersetzen berufen ist, namentlich in Form des milchsaueren Salzes.

Von der Chloralperiode an wandte man sich ganz besonders der Untersuchung der Wirkung organischer Körper zu. Bei der überwältigenden Menge des Materials suchte man sich Anhaltspunkte für die Auswahl zu schaffen, und nahm an, dass die chemische Konstitution im Zusammenhang mit der Wirkung der Substanzen stehe, und zahlreiche Versuche sind in dieser Beziehung angestellt worden. Es soll durchaus nicht abgeleugnet werden, dass vereinzelt ein solcher Einfluss vorhanden sein mag, jedenfalls zeigt es sich, dass, wenn eine Substanz in ihrer Wirkung erkannt ist, Veränderungen in dem Molekül das Wesen der Wirkung der ursprünglichen Substanz variieren und dass durch Einführung von bestimmten Gruppen auch bestimmte Veränderungen in der Wirkung zu erwarten sind.

Zu dieser Kategorie von Körpern gehört auch das Antipyrin, bei welchem Veränderungen der Seitenketten das Wesen der Wirkung ziemlich unverändert lassen, wenn auch neue therapeutische Vorteile herbeigeführt werden, wie dies am besten an dem Pyramidon ersicht-

lich ist. Ein ähnliches Beispiel lässt sich durch das kürzlich von E. Fischer als Schlafmittel angeführte Veronal erweisen, Aber es ist bis jetzt unmöglich, aus der Konstitution eines chemischen Körpers heraus die Wirkung zu prophezeien, falls nicht ein Spaltungsprodukt von bekannter Wirkung sich darbietet, wie beim Chloralhydrat, oder falls nicht ein wirksamer bekannter Kern der Substanz zu Grunde liegt. Es gibt allerdings Beispiele, welche uns auf den Zusammenhang der Konstitution mit der Wirkung hinweisen. So ist dies z. B. der Unterschied der zweifach und dreifach gechlorten aliphatischen Verbindungen. Die dreifach gechlorten Körper wirken letal auf das Herz, die zweifach gechlorten Körper wie Aethylidenchlorid nur auf die Medulla oblongata. Wird einem Tiere dreifach gechlortes Butylaldehyd (Butylchloral) verabreicht, so tritt doch nur trotz der dreifachen Chlorirung eine Wirkung auf die Medulla oblongata ein. Es rührt dies daher, dass sich im Organismus Allylchloroform bildet, welches sich als nicht beständig in Dichlorallylen, also in einen zweifach gechlorten Körper zerlegen muss. Vielfach hat man auch angenommen, dass gewisse Atomgruppen im Molekül Träger einer besonderen Wirkung sind und dass demnach die Körper einer chemischen Reihe eine ähnliche Wirkung zeigen müssten. Dies ist aber durchaus nicht der Fall, denn wie verschiedenartig verhält sich biologisch schon die Ameisensäure und Essigsäure! Bei den Alkoholen hat man sich auf eine bestimmte Gruppe gestützt, welche

man als die alkoholische zu bezeichnen pflegt. Aber wir sehen diese Gruppe in dem Glycerin dreifach auftreten und ein physiologischer Zusammenhang zwischen der Wirkung des gewöhnlichen Alkohols und des Glycerins lässt sich nicht konstruieren.

Im allgemeinen müssen wir bekennen, dass man einen Zusammenhang der Konstitution mit der Wirkung auch deshalb noch nicht sicher beurteilen kann, weil das, was wir Wirkung nennen, als Resultante der Beeinflussung verschiedener Funktionen aufgefasst werden muss. Selbst, wenn wir den scheinbar so einfachen Wirkungsmodus des Schlafes betrachten, so kann er durch Beeinflussen des Gehirns, aber ebenso durch Wirkung auf die Peripherie hervorgerufen werden. Es soll hier nicht auf physiologische Analyse der im Organismus sich abspielenden Vorgänge eingegangen werden, aber wie das obige Beispiel schon zeigt, können die verschiedenartigsten anatomischen Teile des Organismus beeinflusst werden, um einen ähnlichen Effekt hervorzurufen. Dies zeigen ganz besonders die neueren Schlafmittel; wenn ihnen auch eine gemeinsame Wirkung zukommt, so haben sie doch unter sich keine Beziehung durch ihre chemische Konstitution.

Untersuchungen, welche das Ziel im Auge haben, chemische Konstitution und Wirkung in Einklang zu bringen, wird man trotz der grossen Schwierigkeiten fortsetzen müssen, und zwar um so mehr, als im Laufe solcher Untersuchungen neue und interessante Resultate

gewonnen wurden, wie es sich bei dem Sulfonal Baumanns gezeigt hat. Dieser Forscher machte bei Gelegenheit der physiologischen Untersuchung schwefelhaltiger Körper die zufällige Beobachtung der Schlafwirkung seiner Schwefelverbindung. Dass überhaupt Zufälligkeiten eine ausserordentliche Rolle spielen, zeigt uns auch am besten die Einführung der Salicylsäure in die Therapie. Nachdem es Kolbe gelungen war, die in der Weidenrinde enthaltende Säure synthetisch darzustellen, glaubte er, dass durch die Spaltung der Salicylsäure eine desinfizierende Wirkung innerhalb des Organismus ausgeübt werden könne. Aber diese Spaltung tritt nicht ein. Die Ideen Kolbes haben aber doch zu der klinischen Verwertung des Materials geführt und die wertvollen Resultate, welche Stricker bei der Benutzung der Salicylsäure für den akuten Gelenkrheumatismus erzielte, ohne dass man es als spezifisches Mittel anzuerkennen braucht, haben eine Fortsetzung und zu grossen therapeutischen Erfolgen führende Durchforschung der verschiedenen Salicylpräparate zur Folge gehabt.

Es ist garnicht abzusehen, ob nicht durch Benutzung dieses kleinen Angriffspunktes für die Therapie noch eine grosse Erweiterung des Wirkungsgebietes der Salicylpräparate erfolgen wird.

Wenn nun auch die Konstitution des chemischen Körpers uns keine sicheren Anhaltspunkte für die pharmakodynamische Untersuchung gibt, so kann man doch

an sie die verschiedenartigsten Hypothesen knüpfen, und man gelangt bei der pharmakodynamischen Untersuchung zur Aufrechterhaltung desselben Prinzips, welches Claude Bernard aufstellt, dass man nämlich durch Aufwerfung einer Hypothese zur experimentellen Untersuchung geleitet wird, deren Beantwortung von der grössten Bedeutung sein kann, und in ähnlicher Weise spricht sich G. Gore aus:

> „A discoverer is a tester of scientific ideas; he must not only be able to imagine likely hypotheses, and to select suitable ones for investigation, but, as hypotheses may be true or untrue, he must also be competent to invent appropriate experiments for testing them, and to devise the requisite apparatus and arrangements."

Mit Recht verfolgt die Therapie nicht einen einseitigen Weg. Sie sucht Hülfe nach allen Richtungen hin und wenn die Resultate der exakten Naturwissenschaften noch nicht reif sind, einen klaren Weg zu wandeln, so berücksichtigt man das, was durch praktische Erfahrung gegeben ist, und es würde ein falsches Prinzip sein, Volksmedizinen ohne Prüfung zu verwerfen. Schon bei Beginn des Vortrages konnte auf die erfolgreiche Verwertung der Digitalis hingewiesen werden.

Hierbei ist die historische Seite der empirischen Beobachtung nicht ganz ausser Acht zu lassen. Oft liegt der widersinnigsten Anwendung sogar eine Theorie zugrunde. Wenn man sich mit Abscheu von den schmutzigen

Exkretionsprodukten der Tiere abwendet, die im Altertum und bei asiatischen Völkern in Gebrauch kamen, und als reine Ausgeburt des Unverstandes betrachtet werden, so kann man nicht verkennen, dass selbst hier eine theoretische, wenn auch falsche Anschauung zur Benutzung führte. Die Grundidee schien rätselhaft, bis eine Stelle im Plinius mir Aufklärung verschaffte, er erzählt, dass die Tiere die Pflanzen fressen und verdauen, aber das gerade, was heilkräftig sei, würde nicht von dem Organismus benutzt, sondern ausgeschieden, und aus diesem Grunde enthielten die Exkremente für den Menschen heilkräftige Dinge. Solche Vorurteile hielten durch Jahrhunderte fest, wie es das im Jahre 1697 erschienene Buch Paulinis beweist, das man nur mit Widerwillen in die Hand nimmt.

Uebrigens reihen sich hier die Sekrete an, wie Moschus und Castoreum, die als wirksame Substanzen durchaus nicht zu verwerfen sind; zwar gelang es nicht, die wirksamen Stoffe zu isolieren, aber wie bei vielen anderen Heilmitteln war dies kein Grund zum Ausschluss der Substanzen aus dem Heilschatze.

Manche therapeutische Bestrebungen sind im 19. Jahrhundert begonnen, aber auch zu Grabe getragen. Die Ideen für dieselben entsprangen keiner wissenschaftlichen und praktischen Grundlage und so trugen sie schon im Beginn den Keim des Zugrundegehens in sich. So geschah es mit der Rademacherschen Theorie von der Einwirkung der Heilmittel als Spezificum gegen die Er-

krankung einzelner Organe, es gelang ihm auch nicht, seine Idee durch eine schlagend beweisende Kasuistik zu stützen. Ganz anders liegt die Frage für die Benutzung der eigenartigen Substanzen, aus welchen die verschiedenen Organe des Organismus bestehen, ob nicht etwa die Produkte der Organe selbst oder einzelne Substanzen der Organe als Heilmittel Verwertung finden können. Dieser Untersuchung hatte sich jedoch das 19. Jahrhundert zugewandt. Hier konnte man schon von vornherein voraussetzen, dass die Eigenartigkeit der verschiedenen Substanzen auch eine eigenartige Wirkung hervorrufen mussten. Die Frage aber, ob die einzelnen Bestandteile eine therapeutische Wirkung besitzen, wurde am Ende des 19. Jahrhunderts zuerst in Angriff genommen und zum Teil schon erwiesen.

Es war keine leichte Aufgabe für Brown-Séquard nachzuweisen, dass die Produkte des tierischen Hodens einen stimulierenden und erregenden Einfluss auf den Organismus ausüben. Die Entdeckung der Sperminkristalle durch Schreiner, ihr Vorkommen auch in verschiedenen Organen und die ganz entschieden erregende Einwirkung, welche diese Substanzen besitzen, brachte auch in Erinnerung, dass das aus dem Fleischextrakt bereits früher gewonnene Kreatin eine erregende Wirkung auf den Tierkörper ausübe. Dieser, man kann sagen, wohl nur schwache Anknüpfungspunkt hat doch dazu geführt, ein therapeutisches Prinzip weiter zu verfolgen. Der medizinischen Chemie ist es schon gelungen, aus

dem Organismus Substanzen zu gewinnen, welche für therapeutische Massnahmen von der grössten Bedeutung sein können. Sie kennen alle den Einfluss, welchen das Thyreoidin auf den Organismus ausübt. Augenscheinlich sind das Wirksame hier Eiweisskörper, deren Eigenartigkeit von Baumann zum Teil schon dadurch aufgeklärt wurde, dass er das Jod als einen ihrer Bestandteile nachwies. Wohl niemand hätte sich träumen lassen, dass man dieses Element als konstituierenden Bestandteil des menschlichen Organismus aufzufassen habe.

Die so energisch in Angriff genommene Konstitutionsfrage über das Eiweiss wird naturgemäss auch zur genaueren Erkenntnis der verschiedenen therapeutisch wirksamen Eiweissarten führen und der Pharmakologie eine neue Quelle von Erfahrungen eröffnen.

Das Ueberraschendste in der Wirkung von Organsubstanzen bietet die Substanz der Nebennieren, das Adrenalin, freilich kein Eiweisskörper.

Um die prinzipielle Wichtigkeit dieser neuen Fundgrube wirksamer zu beleuchten, sei folgender pharmakodynamischer Versuch angeführt: Dosen von Cocain, welche bei Tieren absolut tödlich sind, werden bei Gegenwart von Adrenalin spielend vertragen, ohne dass irgendwelche nachteilige Wirkungen zur Geltung kommen. Sicher sind diese im Tierkörper vorhandenen Substanzen für die Lebensbedingungen selber von Bedeutung und können, von Tierkörpern übernommen, da sie hier die

gleiche Wirkung wie die menschlichen Produkte haben, als Heilmittel auf Menschen übertragen werden.

Die medizinische Chemie hat aber schon früher Untersuchungen geliefert, welche zwar nicht sofort in therapeutische Massnahmen umgesetzt werden konnten, welche aber von bedeutender Einwirkung auf die Therapie wurden. Zuelzer und Sonnenschein wiesen 1869 nach, dass durch Zersetzung der organischen Substanz des Organismus alkaloide Körper entstehen können und hieran knüpfte sich später die Lehre von den Toxinen. Und an diese wieder die überraschende und zu den weitesten therapeutischen Konsequenzen führende Lehre Behrings von den durch den Organismus erzeugten Antikörpern.

Wie man die aus den Tierkörpern gewonnenen Substanzen für die Therapie nutzbar machen kann, hängt von dem Stande der physiologisch-chemischen Kenntnisse ab und besonders von dem Ideengange, welchen man an diese Dinge knüpft. Dies lässt sich z. B. bei den synthetisch gewonnenen Cholesterinestern zeigen, deren Zusammensetzung von Berthelot, aber nicht im Zusammenhang mit biologischen Untersuchungen, erkannt wurde. Andererseits wurde von Hartmann auf A. v. Baeyers Anregung das Fett der Wolle untersucht und die Anwesenheit von Cholesterinestern festgestellt. Das unreine Produkt wurde auch schon im Altertum unter dem Namen Oesypus seiner heilkräftigen Wirkungen wegen medizinisch und kosmetisch benutzt.

Es konnte nachgewiesen werden, dass diesen Cholesterinestern eine funktionelle Bedeutung für den tierischen Organismus zukommt, denn bei Säugetieren, bei Vögeln, überhaupt bei allen Geschöpfen, deren Oberfläche keratinöser Natur ist, sind diese Cholesterinester vorhanden. Sie verleihen der Haut den Glanz, aber dies ist nicht das Wesentliche, sie dienen gewissermassen als schützender Firnis. Sehr passend ist deshalb auch die weisse Substanz der Neugebornen mit dem Namen käsiger Firnis (Vernix caseosa) bezeichnet worden, in dem man damals nur Glycerinfette annahm, während sie tatsächlich aus Cholesterinestern besteht. Diese sind dadurch charakterisiert, dass die höheren Cholesterinester die physiologische Beschaffenheit einer Wachsart besitzen. Von Gottstein wurde nachgewiesen, dass diese Substanz für die Mikroben keine Nahrung darbietet, überhaupt ist sie sehr beständig, lässt sich nur schwierig verseifen und wird durch den Sauerstoff der Luft nicht, wie andere Fette, zersetzt. Sie ist hierdurch eine Schutzsubstanz, besonders wirksam durch den wachsartigen Charakter, und dies hat dazu geführt, den Cholesterinestern ähnliche, seine Wirkung ergänzende, therapeutische Substanzen herzustellen, wie z. B. das Fetron.

Lediglich dem 19. Jahrhundert gehört der Einfluss der pathologischen Anatomie auf die Therapie an. In England war es John Hunter und Bichat, welche die pathologische Anatomie von den geistlosen Deskriptiven in dieser Wissenschaft befreiten und sie zu einer not-

wendigen Basis für jeden Fortschritt in der Therapie schufen. Von hier bis zu Virchows Wirken, dessen ausschlaggebende Bedeutung von allen Nationen neidlos anerkannt wird, zeigt die pathologische Anatomie sich von grossem Einfluss auf die ärztliche Tätigkeit. Besonders war es die Zellularpathologie, welche trotz aller früheren Kämpfe und noch heutiger Befehdungen eine Grundlage auch für jede experimentelle und therapeutische Beobachtung sein wird, wenn auch einzelne ihrer Anschauungen durch den Fortschritt der Wissenschaft eine Modifikation erleiden werden, und selbst Anschauungen, welche Virchow nicht anzuerkennen vermochte, doch von neuem wieder hervorgeholt werden müssen. Die wissenschaftliche Frage, welche im Gefolge der Zellularpathologie auftrat, ist die Frage der Krankheitsursache und des Leidens. Um auf diese Frage einzugehen, kann nichts geeigneter sein, als Virchow sprechen zu lassen:

> „Ein pathologischer Elementarprozess im Sinne der Zellularpathologie stellt sich demnach so dar: Ein äusseres Ding wirkt auf eine lebende Zelle ein und verändert dieselbe in mechanischer oder chemischer Weise. Das äussere Ding ist die Causa externa, oder, wie man kurzweg sagt, die Krankheitsursache; der veränderte Zustand heisst Passio, Leiden. Tritt in der lebenden Zelle in Folge der Veränderung, welche sie erfahren hat, eine Tätigkeit (actio s. reactio) ein, so heisst die Veränderung Reizzustand (irrita-

mentum) und die Krankheitsursache Irritans. Tritt dagegen keine Tätigkeit ein, beschränkt sich der Zustand auf die Veränderung, welche die Zelle „erlitten" hat, so haben wir es mit einer blossen Störung (laesio) oder mit einer Lähmung (paralysis) zu tun. Da nun aber dieselbe Ursache auf die eine Zelle reizend, auf die andere bloss störend, auf eine dritte selbst lähmend einwirken kann, so nimmt man eine gewisse Verschiedenheit der inneren Zustände als Grund dieses verschiedenen Verhaltens an. So kommt man zu der inneren Ursache oder der Praedispositio."

Diese im Jahre 1880 ausgesprochenen Worte müssen aber den heutigen Erfahrungen nach modifiziert werden. Nach Virchow ist die Causa externa die Krankheitsursache. Der in den Organismus eindringende Reiz ist nach dieser Auffassung unter allen Umständen die Krankheitsursache. Wir wollen kein Spiel der Worte. Wenn dieses eindringende fremde Ding in der Tat eine Vernichtung der Zellkraft oder eine krankhafte Modifikation derselben hervorbringt, so kann man es als einleuchtend betrachten, dass die eindringende Schädlichkeit als Krankheitsursache aufzufassen sei. Wenn wir aber in einem Falle sehen, dass der eindringende Körper nur ganz lokal einen Reiz hervorruft, und obgleich er, wie es bei Bakterien der Fall ist, vermehrungsfähig ist, sich nicht vermehrt, so wird es schwieriger, dasselbe Ding in allen Fällen als Krankheitsursache zu betrachten. Virchow nennt diese Erscheinung der Indolenz der

Zelle, gegenüber dem Eindringling, die mangelnde Prädisposition, die bakterielle Schule spricht es aus, dass die Zelle in dem gegebenen Falle kein Nährboden sei. Man sieht aus dieser Erklärung heraus, dass auch Virchow die Zellkraft als variabel annimmt, und man kann mit völlig logischer Richtigkeit die Sache so aussprechen, dass als Krankheit, d. h. als Nosos, derjenige Zustand bezeichnet wird, bei welchem der äussere Reiz ein Unterliegen der Zelle zustande bringen kann.

Von v. Hansemann ist vom pathologisch-anatomischen Standpunkte aus gezeigt worden, dass bei Diabetes mellitus und anderen Erkrankungen der Tuberkelbazillus sich sekundär in der Lunge ansiedelt. Hansemann nennt dies Disposition, aber sicher muss man hier doch zunächst von Nosos sprechen, wo es sich um eine konstatierte Abweichung vom Normalen handelt. Man kann dies auch an experimentellen Beispielen erläutern. In einem Frosch wuchern die Milzbrandbakterien nicht. Sobald wir aber das Tier in einen Wärmeschrank bringen, d. h. die Zellkraft durch die Wärme schwächen, sind wir im Stande, das Tier für die Milzbrandimpfung empfänglich zu machen. In diesem Falle ist der Parasit nur ein Parasit der erkrankten Zelle und der Vortragende hat diese Art der Infektion als Nosoparasitismus bezeichnet. Wir müssen also als Nosos schon die molekularen Veränderungen annehmen, die wir durch das Mikroskop ebensowenig beobachten können, wie den

Verlauf einer chemischen Reaktion, die wir auch nur aus den Ergebnissen beurteilen können.

Die Zelle unterliegt denselben Lebensschwankungen, wie dies Brown für den Organismus angenommen hatte. Zwar hat die Brownsche Theorie für die Praxis keinen besonderen Wert gehabt, weil damals auf diese Erkenntnisse allein eine Therapie in zweckentsprechender Weise nicht begründet werden konnte. Aber man muss anerkennen, dass seine theoretischen Betrachtungen sich auf die Lebenskraft der Zelle übertragen lassen. Diese theoretische Auseinandersetzung hat aber für die Therapie unter allen Umständen eine ausschlaggebende Bedeutung, und es beginnen schon Aerzte bei dem Studium der Therapie, diese Anschauung in Betracht zu ziehen. So sagt A. Menzer:

> „Die Lösung, welche ich der Frage nach der Aetiologie des akuten Gelenkrheumatismus zu geben versucht habe, geht von der Lehre eines richtig verstandenen Nosoparasitismus aus."

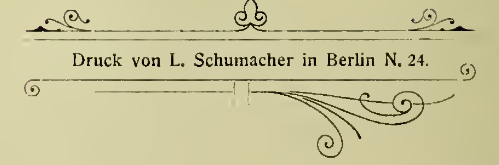
Besonders ist diese Frage für die Lungenschwindsucht von Bedeutung geworden. Es soll hier nicht auf die Frage der Infektion mit dem Tuberkelbazillus eingegangen werden, nur eins ist sicher, dieser geht zugrunde, wenn die Zellen gesunden und greift nur an, wenn die Zellen erkrankt sind. Schon vor der Entdeckung des Tuberkelbazillus ist diese Tatsache durch Luft- und Diätkuren erwiesen, wie dies in dem vortrefflichen Werk der beiden Doktoren Williams beschrieben ist, und

andrerseits ist in neuerer Zeit durch die Arbeiten Freunds erwiesen, dass bei krankhafter Immobilisierung der ersten Rippe die Funktionen des Lungengewebes geschädigt werden und dann erst der Tuberkelbazillus seine Arbeit beginnen kann.

Die heutige Pharmakodynamik lehrt, dass es in der Tat Mittel gibt, welche nicht bloss spezifisch auf ein Gewebe einwirken, wie der Phosphor auf die Knochenbildung, sondern dass auch Zellenexzitantien, wie das Cantharidin, existieren, welches, ohne selber irgend einen Einfluss auf die Bakterien auszuüben, krankhafte Gewebe zur Gesundung bringen kann, sodass die nosoparasitären Bazillen zugrunde gehen.

Doch hier fängt ein Gebiet an, welches, wie die Immunitätslehre, die Serumtherapie, das Ende des 19. Jahrhunderts beschäftigt, und die Wogen der Diskussion darüber gehen noch so hoch, dass es bei einer historischen Betrachtung nicht angebracht ist, über diese Dinge zu berichten. Nur soviel sei erwähnt, dass bei Fortsetzung dieser Untersuchungen und bei Berücksichtigung der Erfahrungen des vorigen Jahrhunderts eine Garantie geboten wird, dass wir uns in fortschreitender Richtung bewegen.

Es liegen in ideeller Beziehung für die pharmakodynamische Therapie „unbegrenzte Möglichkeiten" vor, um ein Wort zu gebrauchen, welches Ihnen für die Entwickelung Ihrer Staaten L. M. Goldberger in seinem »Das Land der unbegrenzten Möglichkeiten« unter allgemeinem Beifall zugerufen hat.


Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.